

**PCT**ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE  
Bureau international

## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

<b>(51) Classification internationale des brevets <sup>5</sup> :</b> <b>A61K 31/57</b>	<b>A1</b>	<b>(11) Numéro de publication internationale:</b> <b>WO 94/06437</b> <b>(43) Date de publication internationale:</b> 31 mars 1994 (31.03.94)
<b>(21) Numéro de la demande internationale:</b> PCT/FR93/00900 <b>(22) Date de dépôt international:</b> 17 septembre 1993 (17.09.93) <b>(30) Données relatives à la priorité:</b> 92/11422 21 septembre 1992 (21.09.92) FR <b>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US):</b> LABORATOIRE THERAMEX S.A. [MC/MC]; 6, avenue du Prince Héritaire Albert, B.P. 59, F-98000 Monaco (MC). <b>(72) Inventeurs; et</b> <b>(75) Inventeurs/Déposants (US seulement) :</b> LANQUETIN, Michel [FR/FR]; Quartier l'Adrech, Laghet, F-06340 La Trinité (FR). THOMAS, Jean, Louis [FR/FR]; 16, rue Gabriel Péri, F-94220 Charenton-le-Pont (FR). PARIS, Jacques [FR/FR]; Le Clos de Cimiez, 31; avenue Cap de Croix, F-06110 Nice (FR). COUTINHO, Elsimar [BR/BR]; Maternidade Climeiro de Oliveira, Rua do Limoeiro nº 1, Salvador, Bahia (BR).	<b>(74) Mandataire:</b> BURTIN, Jean-François; Cabinet GEFIB, 59, rue Edouard-Vaillant, F-92300 Levallois-Perret (FR). <b>(81) Etats désignés:</b> AU, BG, BR, CA, CZ, FI, HU, JP, KR, MG, NO, PL, RO, RU, SK, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). <b>Publiée</b> <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>	
<b>(54) Title:</b> SUBCUTANEOUS IMPLANTS BASED ON NOMEGESTROL DERIVATIVES <b>(54) Titre:</b> IMPLANTS SOUS-CUTANES A BASE DE DERIVES DE NOMEGESTROL <b>(57) Abstract</b> <p>The present invention relates to the field of therapeutical chemistry and more particularly to pharmacotechny. Specially, the present invention relates to new compositions adapted to local administration and more precisely to forms intended to be placed in the subcutaneous tissues and commonly called implants. Said implants are of various natures (hydrophobic, hydrophilic, biodegradable) and of various types (reservoir, matrix). Said implants incorporate an efficient dose of a derivative of 3,20-dioxo 6-methyl 17<math>\alpha</math>-acetoxy 19-nor pregna 4,6-diene optionally substituted in the 3 and/or 17<math>\alpha</math> position, associated or mixed with a biologically acceptable inert excipient. The implants thus obtained are efficient contraceptive agents having an active duration of a least one year with minimum secondary effects.</p> <b>(57) Abrégé</b> <p>La présente demande se rapporte au domaine de la chimie thérapeutique et plus particulièrement à celui de la pharmacotechnie. Elle a tout particulièrement pour objet de nouvelles compositions adaptées à la voie locale et plus précisément aux formes destinées à être placées dans le tissu sous-cutané et communément appelées implants. Ceux-ci sont de différentes natures (hydrophobes, hydrophiles, biodégradables) et de différents types (réservoir, matriciel). Ces implants incorporent une dose efficace d'un dérivé du 3,20-dioxy 6-méthyl 17<math>\alpha</math>-acétoxy 19-nor pregna 4,6-diène éventuellement substitué en 3 et/ou en 17<math>\alpha</math>, en association ou en mélange avec un excipient inerte biologiquement-acceptable. Les implants ainsi réalisés sont des agents contraceptifs efficaces et ayant une durée d'action d'au moins un an avec le minimum d'effets secondaires.</p>		

# **UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	FR	France	MR	Mauritanie
AU	Australie	GA	Gabon	MW	Malawi
BB	Barbade	GB	Royaume-Uni	NE	Niger
BE	Belgique	GN	Guinée	NL	Pays-Bas
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	NO	Norvège
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	NZ	Nouvelle-Zélande
BJ	Bénin	IE	Irlande	PL	Pologne
BR	Brésil	IT	Italie	PT	Portugal
BY	Bélarus	JP	Japon	RO	Roumanie
CA	Canada	KP	République populaire démocratique de Corée	RU	Fédération de Russie
CF	République Centrafricaine	KR	République de Corée	SD	Soudan
CG	Congo	KZ	Kazakhstan	SE	Suède
CH	Suisse	LI	Liechtenstein	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SK	République slovaque
CM	Cameroun	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
CN	Chine	LV	Lettonie	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	MC	Monaco	TG	Togo
CZ	République tchèque	MG	Madagascar	UA	Ukraine
DE	Allemagne	ML	Mali	US	Etats-Unis d'Amérique
DK	Danemark	MN	Mongolie	UZ	Ouzbékistan
ES	Espagne			VN	Viet Nam
FI	Finlande				

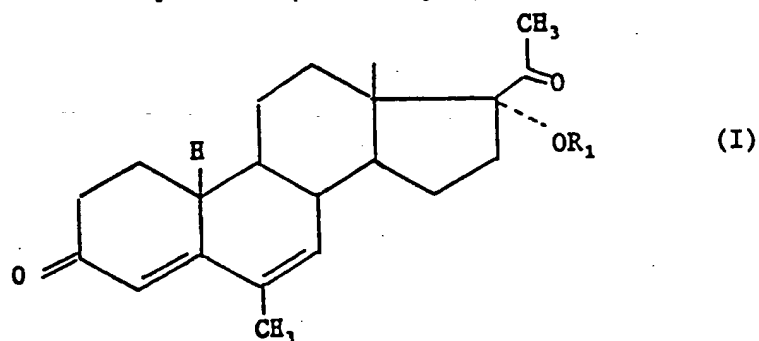
## IMPLANTS SOUS-CUTANES A BASE DE DERIVES DE NOMEGESTROL

La présente invention se rapporte à de nouvelles compositions à effet progestatif et à leurs procédés d'obtention.

Elle a plus particulièrement pour objet de nouvelles compositions destinées à assurer une contraception prolongée.

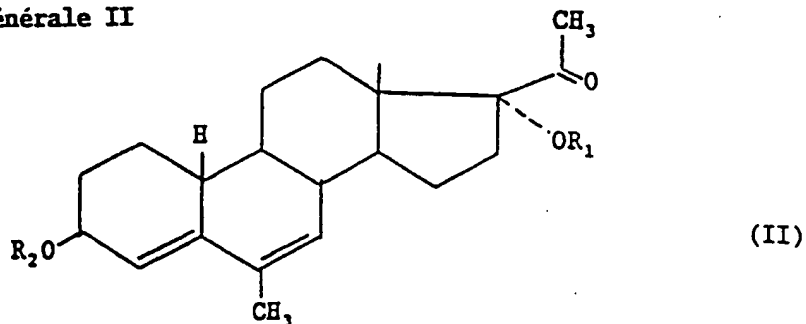
Elle a spécifiquement pour objet une préparation sous forme d'implant sous-cutané renfermant une quantité efficace d'un dérivé du 6-méthyl 17 $\alpha$ -OR<sub>1</sub> 20-oxo 19-nor pregna 4,6-diène 3-substitué choisi dans le groupe constitué par :

a) les 3,20-dioxo 6-méthyl 17 $\alpha$ -OR<sub>1</sub> 19-nor pregna 4,6-diène de formule générale I



dans laquelle R<sub>1</sub> est de l'hydrogène ou le radical acyle d'un acide organique carboxylique aliphatique, aromatique ou cyclanique ayant de 2 à 16 atomes de carbone

b) les 3-OR<sub>2</sub> 6-méthyl 17 $\alpha$ -OR<sub>1</sub> 20-oxo 19-nor pregna 4,6-diène substitués de formule générale II

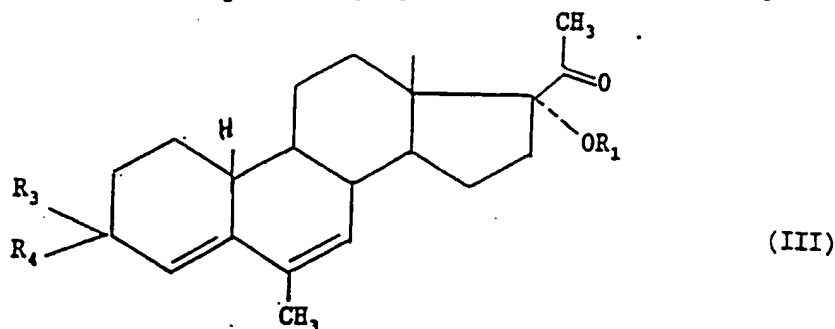


- 2 -

dans laquelle  $R_1$  est défini comme précédemment  
et  $R_2$  est de l'hydrogène, le radical acyle d'un acide carboxylique ou  
un radical alcoyle ayant de 1 à 8 atomes de carbone

et

c) les 6-méthyl 17 $\alpha$ -OR<sub>1</sub> 19-nor pregna 4,6-diène de formule générale III



dans laquelle  $R_1$  est défini comme précédemment  
et  $R_3$  et  $R_4$  forment ensemble, soit un groupement oximino de formule  
-N-O- $R_5$  où  $R_5$  est de l'hydrogène, un alcoyle inférieur ou un groupe  
carboxyalcoyle  
soit un groupement alcoylène dioxy éventuellement substitué  
ou bien chacun un radical alcoxy inférieur  
en association ou en mélange avec un support et avec un excipient  
biologiquement-acceptable.

Les implants selon l'invention sont faits de matériaux polymériques  
(hydrophobes, hydrophiles ou biodégradables), utilisés comme vecteurs  
des composés pharmacologiquement-actifs cités précédemment dans les  
formules I, II ou III.

Les implants sont, notamment, du type réservoir ou du type matriciel.

Parmi les implants utilisant des matériaux hydrophobes, on peut citer :

- des implants du type réservoir, préparés à partir de polydiméthylsi-  
loxanes comme par exemple Silastic<sup>(R)</sup>, fabriqué par la Société DOW  
CORNING.

Ce type d'implant se présente sous la forme d'un tube d'un diamètre

- 3 -

extérieur compris entre 2 et 4 mm et d'une épaisseur voisine de 0,4 mm. Les segments de tube sont découpés aux longueurs choisies selon la quantité du dérivé nor-pregnadiénique que l'on désire incorporer. Les extrémités de ces segments de tube sont obturées par une colle de qualité médicale commercialisée également par la Société DOW CORNING et qui appartient au groupe de silicone RTV (Room Temperature Vulcanizing).

La quantité en dérivé nor-pregnadiénique de formule I, II ou III, incorporé dans le segment de tube s'échelonne de 30 à 80 mg et de préférence de 45 à 65 mg. Cette teneur en principe actif est principalement déterminée par la qualité granulométrique du principe actif (micronisé ou microcristallisé) et de ses caractéristiques physico-chimiques (poids moléculaire, solubilité, diffusibilité, coefficient de partage). Le mode d'incorporation du principe actif peut se faire soit à l'état solide, ou en dispersion dans un support biologiquement acceptable et inerte. Le mode de préparation et d'isolement des formes microcristallisées des composés de la présente invention se trouve décrit dans la demande de brevet français 2.668.945 au nom de la demanderesse.

- des implants du type réservoir, préparés à partir de copolymères d'éthylène et d'acétate de vinyle comme par exemple le matériau Elvax<sup>(R)</sup> MD 40, fabriqué par la Société DUPONT DE NEMOURS.

Ce type d'implant a déjà été utilisé pour le dispositif intra-utérin Progestasert<sup>(R)</sup> Alza, mais au contraire du Progestasert dans le cas des implants selon l'invention, le principe actif est introduit sous forme solide.

- des implants de type matriciel, préparés à partir de polydiméthylsiloxanes.

Ce type d'implant a déjà été employé chez l'homme (Nash, Robertson et Coll.. Contraception, 18. p.367, (1978)). Cet implant du type matrice présente l'inconvénient principalement d'une vitesse élevée de libération du principe actif. Pour pallier cet inconvénient, les implants selon l'invention ont été préparés en introduisant un des dérivés selon la formule I, II ou III en suspension dans un liquide

- 4 -

hydrophile dans lequel le principe actif est insoluble. Cette suspension est mélangée aux polydiméthylsiloxanes, puis la masse totale est réticulée avant de procéder à l'extrusion de l'élastomère sous forme d'un fil cylindrique de dimensions choisies. Ce procédé permet d'obtenir une cinétique de libération d'ordre zéro et non plus fonction de la racine carrée du temps, comme la matrice citée par NASH et Coll.

- des implants de type matriciel, préparés à partir de copolymères d'éthylène et d'acétate de vinyle. Dans ce cas, l'implant est préparé par coulée. En raison de sa nature monolithique, cet implant libère le principe actif selon une cinétique du type racine carrée du temps. L'enrobage partiel par une membrane servant à contrôler la libération de la matrice peut être réalisé, soit avec un polymère d'EVA à faible concentration de vinyl acétate, soit par introduction de la matrice dans un tube de polydiméthylsiloxane (type SILASTIC), pour obtenir des courbes de libération d'ordre zéro.

Parmi les implants utilisant des matériaux hydrophiles, on peut citer :

- des implants de type matriciel, préparés à partir de polyméthacrylates d'hydroxyéthyle comme par exemple Hydron<sup>(R)</sup>, fabriqué par la société HYDRON MED SCIENCES.

Ce type d'implant est préparé par polymérisation dans l'alcool suivie de réticulation à l'aide de diméthacrylate d'éthylène glycol. Après désolvatation dans un moule, on obtient à l'état sec (vitreux) un implant dont la cinétique est proche de l'ordre zéro.

Le procédé de fabrication est inspiré de celui décrit par CHIEN Y.W avec le Norgestomet (J. Pharm. Sci, 1976, 65:488).

Parmi les implants utilisant des matériaux biodégradables, on peut citer :

- des implants de type réservoir, préparés à partir de polycaprolactones, fabriqués selon le procédé décrit par PITT et Coll. (J. Pharm. Sci., 1979, 68 : 1534). Ces implants cylindriques obtenus par

- 5 -

extrusion contiennent entre 30 et 50 mg d'un des dérivés nor-pregnadiéniques de formule I, II ou III en suspension dans un solvant inerte. Ils ont un diamètre de 2,4 mm.

- des implants de type matriciel, préparés à partir d'un système acide polylactique/acide polyglycolique 50/50, de poids moléculaire de l'ordre de 180.000.

Ce type d'implant contient 20 à 40% d'un des dérivés nor-pregnadiéniques de formule I, II ou III. Il est préparé par dissolution du système biodégradable dans le chlorure de méthylène additionné du principe actif et par évaporation du solvant.

L'implant selon l'invention est mis en place à l'aide d'un trocart, après anesthésie locale, dans le tissu sous-cutané de la région fessière ou de l'avant-bras de la femme.

A la fin du traitement, ou à tout moment, l'implant peut être retiré grâce à une petite intervention chirurgicale sous légère anesthésie locale.

Parmi les composés pharmacologiquement actifs qu'il est possible d'insérer dans les implants selon l'invention, on pourra citer :

- le 3,20-dioxo 6-méthyl 17 $\alpha$ -hydroxy 19-nor pregna 4,6-diène
- le 3,20-dioxo 6-méthyl 17 $\alpha$ -acétoxy 19-nor pregna 4,6-diène
- le 3-hydroxy 6-méthyl 17 $\alpha$ -acétoxy 20-oxo 19-nor pregna 4,6-diène
- le 3,17 $\alpha$ -diacétoxy 6-méthyl 20-oxo 19-nor pregna 4,6-diène
- le 3-pivaloyloxy 6-méthyl 17 $\alpha$ -acétoxy 20-oxo 19-nor pregna 4,6-diène
- le 3,3-éthylènedioxy 6-méthyl 17 $\alpha$ -acétoxy 20-oxo 19-nor pregna 4,6-diène
- le 3-méthoxyimino 6-méthyl 17 $\alpha$ -acétoxy 20-oxo 19-nor pregna 4,6-diène
- le 3-carboxyméthoxyimino 6-méthyl 17 $\alpha$ -acétoxy 20-oxo 19-nor pregna 4,6-diène
- le 3,3-[1,2-(R)(R) diéthoxycarbonyl éthylène dioxy] 6-méthyl 17 $\alpha$ -acétoxy 20-oxo 19-nor pregna 4,6-diène

- 6 -

Les excipients biologiquement compatibles sont des poudres ou des véhicules inertes pharmacologiquement, dégradés progressivement par le milieu biologique et qui servent à diluer, à répartir ou à diviser le principe actif. Des exemples d'excipient ou véhicule sont le lactose, le mannitol, l'urée, l'huile d'olive ou l'huile d'arachide.

Depuis une vingtaine d'années, un grand nombre d'études ont été menées un peu partout dans le monde pour déterminer un mode de contraception efficace et de longue durée. Les essais effectués avec des suspensions injectables massives de progestatif (Provera<sup>(R)</sup>, etc..) dont la durée de protection s'étend sur environ 6 mois, s'accompagnent souvent d'effets secondaires importants. C'est la raison pour laquelle les expérimentateurs en sont venus à des implants en polymères biocompatibles qui sont insérés soit dans la cavité utérine (Progestasert<sup>(R)</sup>), soit dans le tissu sous-cutané (implants).

C'est ainsi que l'on a déjà expérimenté des implants renfermant de nombreux principes actifs stéroïdiens à activité progestative comme la norgestriènone, la noréthindrone, le levonorgestrel.

Cependant, avec ces produits, il est nécessaire, pour obtenir une durée particulièrement longue, d'incorporer une quantité importante de principe actif dans l'implant ou bien d'insérer plusieurs implants.

C'est ainsi que le Norplant<sup>(R)</sup> qui contient comme principe actif le levonorgestrel, a une durée d'action moyenne de 5 ans pour un ensemble de 6 implants de Silastic<sup>(R)</sup>. Chaque implant est rempli de 36 mg de levonorgestrel cristallisé, ce qui fait une charge globale de 216 mg en principe actif.

Au contraire, les compositions selon l'invention requièrent l'insertion d'un seul implant mesurant 30 à 45 mm selon la type d'implant choisi. Ce mode d'implantation est considérablement simplifié. Il est plus facilement accepté. L'utilisation comme principe actif d'un dérivé nor-pregnadiénique, répondant à la formule générale I, II ou III, définie précédemment, permet une inhibition de la conception efficace,



- 7 -

grévée d'un minimum d'effets secondaires et cette utilisation assure le maintien de saignements périodiques assimilables à des règles.

Plus précisément, plusieurs études cliniques ont montré qu'un implant de type réservoir, à base de Silastic<sup>(R)</sup>, comme décrit précédemment, renfermant comme principe actif de l'acétate de nomégestrol, exerce une activité contraceptive pendant une période d'au moins 12 mois.

Une période de 12 mois permet, en outre, une meilleure surveillance des sujets.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter :

#### EXEMPLE I

#### **PREPARATION DES IMPLANTS TYPE RESERVOIR A BASE DE SILASTIC<sup>(R)</sup> ET RESULTATS CLINIQUES**

Le matériau utilisé est un tube de diméthylpolysiloxane fabriqué par la Société DOW CORNING type 602-265 - référence catalogue.

Des segments de tube sont découpés aux dimensions choisies. Une extrémité du segment est scellée par un matériau adhésif comme le Silastic<sup>(R)</sup> type A ou type RTV, de qualité médicale.

Les segments sont remplis avec la quantité choisie d'acétate de nomégestrol de qualité granulométrique contrôlée. Les segments sont enfin fermés par le matériau adhésif. Les implants ainsi réalisés sont stérilisés.

Le choix d'une taille particulière pour cet implant de Silastic<sup>(R)</sup> a été réalisé à la suite d'études préliminaires effectuées sur des volontaires, avec des implants selon l'exemple I de différentes tailles : 20, 30 et 40 mm.

- avec 20 mm, il y a eu deux grossesses
- avec 30 mm, des grossesses sont aussi survenues
- avec 40 mm, il n'y a pas eu de conception mais la proportion

- 8 -

d'aménorrhée était élevée.

Le choix a donc porté sur un implant de 35 mm de longueur de remplissage contenant  $50 \pm 5$  mg d'acétate de nomégestrol.

Cet implant a fait l'objet d'une étude réalisée chez 100 femmes, soit 1085 mois-femmes.

Les implants ont été insérés par voie sous-cutanée, après anesthésie locale avec une solution à 2% de procaine, dans la région fessière. Les sujets étaient des femmes en activité génitale, jeunes (86% avaient moins de trente ans), en période d'activité ovarienne avec des cycles réguliers.

80 sujets participaient encore à l'étude au bout d'un an; 11 sujets ont fait enlever l'implant entre six et onze mois et seulement 9 sujets avant six mois.

Les causes d'abandon ont été :

- 9 cas : préférence pour une autre méthode
- 3 cas : survenue d'irrégularités menstruelles
- 2 cas : prise de poids
- 3 cas : désir d'une grossesse
- 3 cas : effets secondaires (vertiges, dysménorrhée, céphalée, etc..)

Sur un total de 1085 mois-femmes, une grossesse est survenue, ce qui donne un indice de Pearl de 1,1%.

Des saignements ressemblant à des règles surviennent chez toutes les femmes, mais à un rythme variable d'une femme à l'autre. Parmi les 80 femmes qui ont eu un an d'utilisation, le nombre moyen d'épisodes de saignements est de  $12,24 \pm 0,29$ , avec une durée moyenne en jours de  $5,24 \pm 0,11$ . Le tableau I rassemble les caractères de cet effet chez les femmes traitées.

La figure 1 rassemble les anomalies menstruelles (aménorrhée,

- 9 -

métrorragies, spottings) notées chez les vingt premières femmes qui ont atteint un an d'utilisation.

Une aménorrhée survient chez 19% des femmes le premier mois, puis l'incidence diminue avec le temps (4,7% au 11ème mois). La fréquence des saignements intermenstruels diminue aussi avec le temps (de 11% le premier cycle, à 1% le dernier mois d'utilisation).

- 10 -

TABLEAU I  
IMPLANT D'ACETATE DE NOMEGESTROL

Schéma menstruel pendant une utilisation de 12 mois (N=80 femmes)

<u>Paramètres</u>	<u>Moyenne</u>	<u>E.S</u>
Nombre d'épisodes de saignements (+)	12,24	0,29
Durée moyenne des saignements (jours)	5,24	0,11
Nombre total des jours de saignement	64,19	2,75
Nombre total de jours avec spotting	7,24	1,50
Nombre de jours de saignement et de spotting	71,42	3,22
Durée moyenne entre deux saignements consécutifs (++)	24,51	0,60
Durée moyenne des cycles en jours (+++)	29,80	0,60
Plus long épisode de saignement (jours)	10,70	0,92
Plus long intervalle sans saignement (jours)	57,86	4,13

(+) un épisode de saignement est représenté par un ou plusieurs jours consécutifs de saignement (à l'exception du spotting)

(++) un intervalle sans saignement est l'intervalle entre deux épisodes de saignement.

(+++) un cycle comprend un épisode de saignement et un intervalle sans saignement.

- 11 -

La figure 2 montre les variations du poids ( $n = 77$ ) et de pression artérielle ( $n = 79$ ) chez les femmes ayant porté l'implant pendant un an. Il existe une baisse statistiquement significative de la pression systolique ( $p = 0,02$ ). Le poids augmente en moyenne de 1,1 kg de façon significative ( $p = 0,05$ ).

Des dosages d'hormones ont été effectués chez des sujets ayant un implant :

- a) Des dosages ponctuels de progestérone en deuxième partie de "cycle", sur douze sujets et soixante cycles ont d'abord été réalisés.

Dans trente-six cycles, un taux de progestérone supérieur à 3 ng/ml témoigne de la survenue d'une ovulation. Ces valeurs sont indiquées dans le tableau 3.

- b) Chez cinq femmes, des prélèvements au moins hebdomadaires, pour des dosages d'estradiol et de progestérone, ont été effectués lors du cycle témoin, pendant les cinq ou six premiers cycles de traitement, puis pendant les onzième et douzième cycles.

Avant l'insertion des implants, les cycles étaient toujours ovulatoires, avec un taux de progestérone de  $8,1 \pm 4,2$  ng/ml et de  $10,1 \pm 3,5$  ng/ml, respectivement au 18ème et 24ème jour du cycle. Sous traitement par l'implant d'acétate de nomégestrol, les taux de progestérone ont été inférieurs, mais la différence par comparaison aux taux d'inclusion n'est devenue significative qu'à partir du 24ème jour du deuxième cycle ( $p < 0,05$ ).

Dans l'ensemble, les taux les plus bas ont été obtenus au cours des quatre premiers cycles de traitement. Au 12ème cycle de traitement, les valeurs moyennes ont été normales, respectivement de  $7,1 \pm 1,1$  et de  $15,6 \pm 4,7$  ng/ml au 18ème et au 24ème jour.

Sur l'ensemble des trente-huit cycles étudiés, une ovulation (taux de progestérone supérieur ou égal à 5 ng/ml) a été observée dans

- 12 -

24 cas (63,2%). Au cours des premiers cycles de traitement de chacune des cinq patientes, la progestérone a toujours été inférieure à 5 ng/ml. Au cours du 12ème cycle, le taux de progestérone plasmatique était toujours compatible avec la survenue d'une ovulation.

En conclusion, l'implant de 35 mm contenant 48 mg d'acétate de nomégestrol est un contraceptif efficace pendant une période d'au moins 12 mois, sans entraîner d'aménorrhées, dont on sait qu'elles sont difficilement acceptées par les femmes.

La tolérance, tant gynécologique que générale, est bonne.

#### EXEMPLE II

##### IMPLANT D'ACETATE DE NOMEGESTROL DU TYPE MATRICIEL

On prépare une masse générale, formatrice de l'élastomère à partir de 70 à 75% d'un dérivé polyorganosiloxane à groupements silanol terminaux et de 24 à 29% de silice, contenant entre 0,2% et 0,5% d'un catalyseur choisi.

On prépare, d'autre part, un mélange contenant 50% d'un des principes actifs répondant à la formule I, II ou III, en suspension dans un solvant hydrophile, le tout mélangé intimement dans 50% d'un polydiorganosiloxane.

Le mélange contenant le principe actif a été incorporé dans la composition formatrice de l'élastomère suivant les méthodes classiques connues dans la technique.

On charge le mélange total dans une extrudeuse de façon à obtenir un extrudat continu, de diamètre compris entre 2 et 3 mm selon le type d'implant.

Cet extrudat est réticulé par passage en étuve ventilée à une température comprise entre 30 et 80°C.

- 13 -

Cet extrudat est ensuite coupé aux dimensions choisies de façon à obtenir des implants de forme tubulaire contenant 30 à 60 mg de principe actif.

Pour les essais "in vitro", on a utilisé des implants d'un poids voisin de 120 mg contenant 25% de principe actif.

### EXEMPLE III

#### ETUDE DE LIBERATION "IN VITRO" DE L'ACETATE DE NOMEGESTROL (3,20-dioxo 6-méthyl 17 $\alpha$ -acétoxy 19-nor pregna 4,6-diène) DANS DIFFERENTS IMPLANTS

On a procédé à une comparaison des vitesses de libération du principe actif incorporé dans trois implants de type matriciel et dans un implant de type réservoir.

Les implants ont été placés dans des récipients contenant une quantité connue d'eau préalablement filtrée et désaérée. Ce milieu est changé toutes les 24 heures et l'essai a duré 14 jours.

L'acétate de nomégestrol libéré dans le milieu a été dosé par spectrophotométrie UV à 296 nm. Pour chaque formulation, le dosage a été répété trois fois. Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne de trois dosages et en  $\mu$ g de principe actif libéré par 24 heures. Ces résultats sont rassemblés dans les tableaux II et III.

Deux des trois implants de type matriciel ont présenté un profil de libération très semblable, avec une libération de 110  $\mu$ g/jour à l'état d'équilibre. Au bout de 14 jours, environ 14% du principe actif étaient libérés.

La libération du principe actif de l'implant de type réservoir a été deux fois plus lente; dans tous les cas cependant la cinétique était parallèle.

- 14 -

Le troisième implant, de type matriciel, a donné un profil de libération sensiblement différent avec une libération immédiate plus importante.

#### EXEMPLE IV

#### PREPARATION DES IMPLANTS DU TYPE MATRICIEL A BASE DE COPOLYMERE D'ETHYLENE ACETATE DE VINYLE (EVA)- RESULTATS DE L'ETUDE DE LIBERATION "IN VITRO" DE L'ACETATE DE NOMEGESTROL

Les implants sont préparés par broyage et lavage de l'EVA, puis séchage et mélange avec l'acétate de Nomegestrol dans des proportions de 165 mg d'EVA pour 55 mg de principe actif (soit 3 parties d'EVA pour 1 partie d'acétate de Nomegestrol).

Le mélange une fois homogène est coulé, extrudé et comprimé à une température comprise entre 50°C et 65°C, pour obtenir un extrudat cylindrique de 2,3 mm de diamètre.

Celui-ci est coupé tous les 40 mm pour obtenir un implant de la longueur désirée. Celui-ci est d'un poids voisin de 220 mg  $\pm$  10 mg et contient 55 mg d'acétate de Nomegestrol  $\pm$  5mg.

Cette matrice est prête à être recouverte d'une membrane poreuse pour réguler la vitesse de libération (PDMS ou EVA).

#### ETUDE DE LIBERATION DE LA MATRICE

Chaque implant est placé dans un récipient contenant une quantité d'eau déionisée, de 20 ml (pour 24 heures).

Ce milieu est remplacé toutes les 24 heures et l'expérience dure, selon les essais, de 15 à 31 jours. La teneur en acétate de Nomegestrol dans le milieu est dosé par spectrophométrie UV à 296 nm. Les résultats sont exprimés en  $\mu$ g de principe actif libéré par 24 heures. Ces résultats sont rassemblés sur la figure 4 comparativement à un implant en copolymère d'EVA. Ils montrent la régularité de la libération de



- 15 -

principe actif après encapsulation par une membrane poreuse et en même temps, la moindre libération de l'acétate de Nomegestrol en fonction de la durée.

**EXEMPLE V****PREPARATION DES IMPLANTS TYPE MATRICIEL A BASE DE COPOLYMERE ACETATE DE VINYLE/ETHYLENE MIS EN TUBING DE POLYDIMETHYLSILOXANE**

La matrice est préparée selon l'exemple II et introduite dans un tube de polydiméthylsiloxane Medical grade (SILASTIC), fermé aux extrémités par de la colle SILASTIC Medical Adhesive Silicone Type A stérile.

L'implant terminé a un diamètre de 3 mm et est constitué d'une matrice cylindrique de copolymère acétate de vinyle/éthylène de #2,3 mm de diamètre et de 40 mm de longueur.

La longueur totale est de 42 mm après obturation par la colle des deux extrémités.

**ETUDE DE LIBERATION**

On procède selon le mode opératoire et la méthode de dosage qu'à l'exemple III.

Les résultats sont exprimés en µg d'acétate de Nomégestrol libéré par 24 heures. Ces résultats sont représentés sur la figure 5 en comparaison avec ceux obtenus dans une matrice d'EVA seule.

- 16 -

TABLEAU II

LIBERATION D'ACETATE DE NOMEGESTROL (en µg/jour)  
 A PARTIR D'IMPLANTS MATRICIELS  
 (F 7571-113-11 : F 7571-113-13 : F 7571-113-15)  
 ET DE TYPE RESERVOIR (Implant THERAMEX)  
 selon l'invention

JOUR	F7571-113-11	F7571-113-13	F7571-113-15	IMPLANT THERAMEX
1	184.4	210.2	186.0	103.4
2	142.9	206.7	146.1	71.4
3	128.4	209.2	132.0	65.5
7	492.6	663.7	490.0	201.5
8	111.9	189.2	116.5	54.4
9	113.7	187.5	114.2	55.5
10	113.0	181.8	113.9	54.5
13	325.8	444.0	344.4	143.0
14	107.9	130.5	109.4	50.1

TABLEAU III

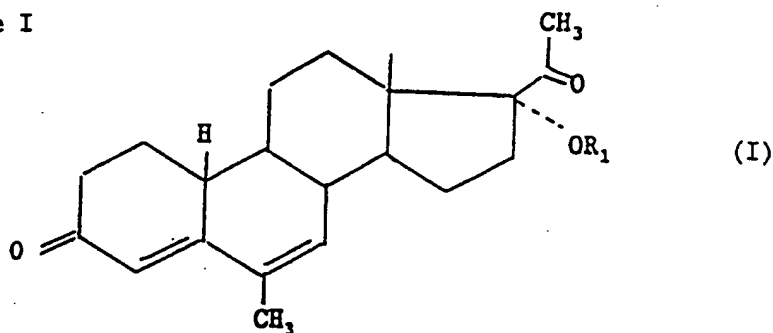
LIBERATION CUMULEE (en µg) D'ACETATE DE NOMEGESTROL  
 A PARTIR D'IMPLANTS MATRICIELS  
 (F 7571-113-11 : F 7571-113-13 : F 7571-113-15)  
 ET DE TYPE RESERVOIR (Implant THERAMEX)  
 selon l'invention

JOUR	F7571-113-11	F7571-113-13	F7571-113-15	IMPLANT THERAMEX
1	184.4	210.2	186.0	103.4
2	327.3	416.9	332.1	174.8
3	455.7	626.1	464.1	240.3
7	948.3	1289.8	954.1	441.8
8	1060.2	1479.0	1070.6	496.2
9	1173.9	1666.5	1184.8	551.7
10	1286.9	1848.3	1298.7	606.2
13	1612.7	2292.3	1643.1	749.2
14	1720.6	2422.8	1752.5	799.3

## REVENDICATIONS

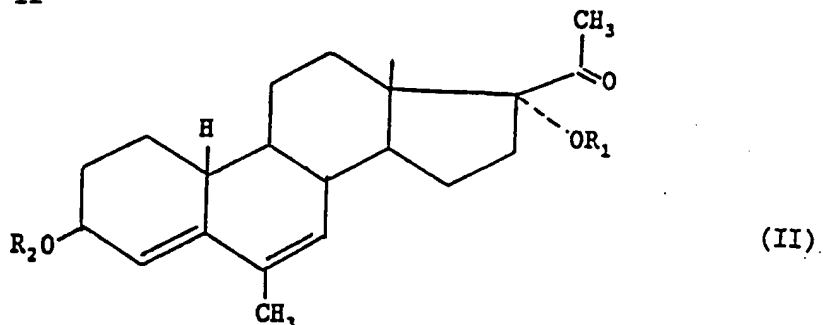
1°- De nouvelles compositions sous forme d'implants sous-cutanés caractérisées en ce qu'elles renferment une quantité efficace d'un dérivé 3-substitué 6-méthyl 17 $\alpha$ -OR<sub>1</sub> 20-oxo 19-nor pregna 4,6-diénique choisi dans le groupe constitué par :

a) les 3,20-dioxo 6-méthyl 17 $\alpha$ -OR<sub>1</sub> 19-nor pregna 4,6-diènes de formule I



dans laquelle R<sub>1</sub> est de l'hydrogène ou le reste acyle d'un acide organique carboxylique aliphatique, aromatique ou cyclanique ayant de 2 à 16 atomes de carbone

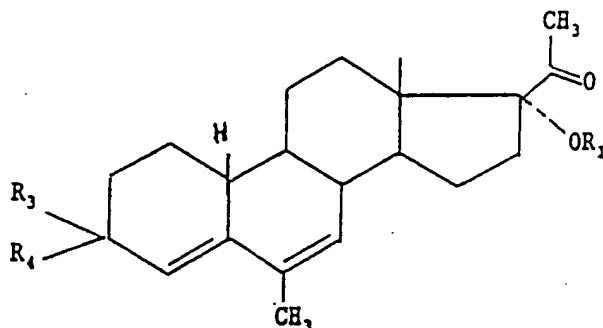
b) les 3-OR<sub>2</sub> 6-méthyl 20-oxo 17 $\alpha$ -OR<sub>1</sub> 19-nor pregna 4,6-diènes de formule II



dans laquelle R<sub>1</sub> est défini comme précédemment et R<sub>2</sub> est de l'hydrogène, le radical acyle d'un acide carboxylique ou un radical alcoyle ayant de 1 à 8 atomes de carbone

- 18 -

et c) les 3-R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> 6-méthyl 17α-OR<sub>1</sub> 20-oxo 19-nor pregna 4,6-diènes de formule générale III



(III)

dans laquelle R<sub>1</sub> est défini comme précédemment

et R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> forment ensemble, soit un groupement oximino de formule =N-O-R<sub>5</sub> où R<sub>5</sub> est de l'hydrogène, un alcoyle inférieur ou un groupe carboxyalcoyle

soit un groupement alcoylènedioxy éventuellement substitué ou bien chacun des substituants R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> représente un radical alcoxy inférieur

en association ou en mélange avec un excipient physiologiquement acceptable dans un support compatible physiologiquement.

2°- Une composition selon la revendication 1° dans laquelle le principe actif est sous forme micronisée, microcristalline, broyée ou amorphe.

3°- Une composition selon la revendication 1° et la revendication 2° dans laquelle le principe actif est d'une qualité telle que celle obtenue selon le procédé de microcristallisation.

4°- Une composition selon les revendications 1 et 2° dans laquelle le matériau support est un polymère biocompatible et stérilisable choisi dans le groupe formé.

5°- Une composition selon l'une des revendications 1 à 4° dans laquelle le principe actif est le 3,20-dioxo 6-méthyl 17α-OR<sub>1</sub> 19-nor pregna 4,6-diènes dans lequel R<sub>1</sub> est le radical acyle d'un acide organique aliphatique carboxylique, ou de l'hydrogène.

- 6°- Une composition selon la revendication 5° dans laquelle le principe actif est un 3,20-dioxo 6-méthyl 17 $\alpha$ -hydroxy 19-nor pregna 4,6-diène.
- 7°- Une composition selon la revendication 5° dans laquelle le principe actif est le 3,20-dioxo 6-méthyl 17 $\alpha$ -acétoxy 19-nor pregna 4,6-diène.
- 8°- Une composition sous forme d'implant sous-cutané selon l'une des revendications 1 à 7° dans laquelle le matériau polymérique est le diméthyl polysiloxane.
- 9°- Une composition selon l'une des revendications 1 à 8° dans laquelle la quantité efficace de dérivé 6-méthyl 17 $\alpha$ -OR<sub>1</sub> 20-oxo 19-nor pregna 4,6-diénique s'échelonne de 30 à 80 mg par implant sous-cutané.
- 10°- Une composition selon la revendication 9° dans laquelle la teneur en 6-méthyl 17 $\alpha$ -OR<sub>1</sub> 20-oxo 19-nor pregna 4,6-diène s'échelonne de 35 à 65 mg par implant sous-cutané.
- 11°- Une composition selon la revendication 9° et la revendication 10° dans laquelle la teneur en 3,20-dioxo 6-méthyl 17 $\alpha$ -acétoxy 19-nor pregna 4,6-diène s'échelonne de 35 à 65 mg par implant sous-cutané.
- 12°- Une composition selon la revendication 11° dans laquelle le dérivé 6-méthyl 17 $\alpha$ -acétoxy 20-oxo 19-nor pregna 4,6-diénique est d'une qualité particulière comme celle obtenue par le procédé de microcristallisation.
- 13°- Une composition selon l'une des revendications 1 à 12° dans laquelle l'implant est formé d'un segment de matériau polymérique de forme cylindrique, dont la longueur est comprise entre 20 à 50 mm et le diamètre entre 2 à 4 mm.

- 20 -

- 14°- Une composition selon l'une des revendications 1 à 13° dans laquelle l'implant est formé d'un segment de matériau polymérique à base de copolymère éthylène/acétate de vinyle (EVA), dont la longueur est comprise entre 20 à 50 mm et le diamètre varie de 2 à 4 mm.
- 15°- Une composition selon la revendication 14° qui renferme de 50 à 80 mg de principe actif selon la revendication 1°.
- 16°- Une composition selon la revendication 14° dans laquelle l'implant du type matriciel, à base de copolymère éthylène/acétate de vinyle, est recouvert d'une membrane à base d'éthylène/acétate de vinyle à faible concentration d'acétate de vinyle.
- 17°- Une composition selon l'une des revendications 14 à 16° dans laquelle l'implant en copolymère éthylène/acétate de vinyle renfermant le principe actif, est introduit dans un tube de poly (diméthylsiloxane), et que l'on ferme aux deux extrémités par une colle siliconée l'ensemble ainsi formé.
- 18°- Un procédé de réalisation des implants selon les revendications 1 à 13° qui consiste en ce que l'on coupe un tube de matériau polymérique creux comportant un canal intérieur, à une longueur comprise entre 20 et 50 mm, en ce que l'on remplit le canal intérieur avec une quantité efficace d'un dérivé selon la revendication 1° ou la revendication 2° puis on scelle les extrémités du tube avec une colle spécifique et on stérilise le tube par des moyens physiques.
- 19°- Une méthode de contraception féminine qui consiste à implanter dans le tissu sous-cutané, un implant sous-cutané contenant un dérivé 3-substitué 6-méthyl 17 $\alpha$ -OR<sub>1</sub> 20-oxo 19-nor pregna 4,6-diénique dans lequel les substituants sont définis comme à la revendication 1°.

- 21 -

20°- Une méthode de contraception féminine selon la revendication 19° qui consiste à implanter dans le tissu sous-cutané un implant de 3,20-dioxo 6-méthyl 17 $\alpha$ -acétoxy 19-nor pregna 4,6-diène selon l'une des revendications 1 à 3°.

1/5

Fig. 1. A

AMENORRHEE

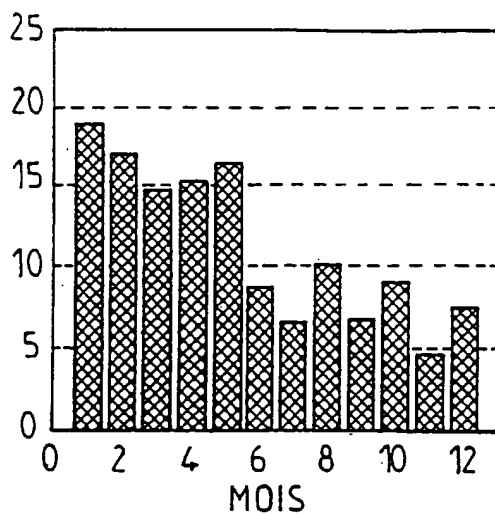


Fig 1 B

METRORRAGIES

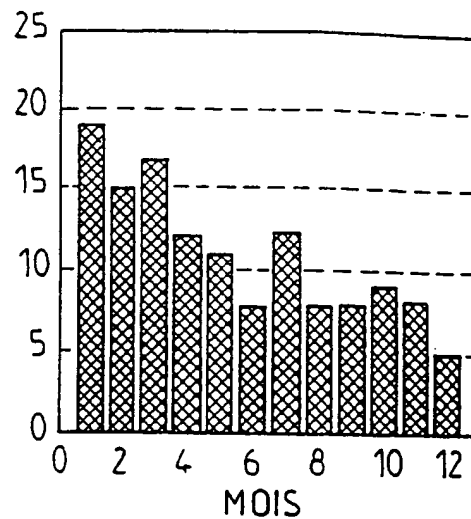


Fig 1. c

SAIGNEMENT INTERMENSTRUEL

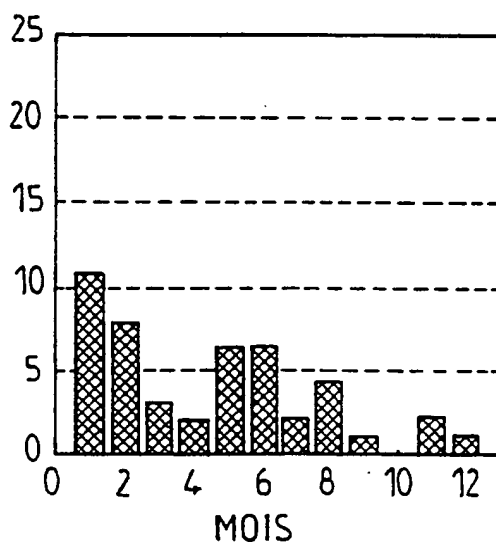


Fig 1. D

SPOTTING

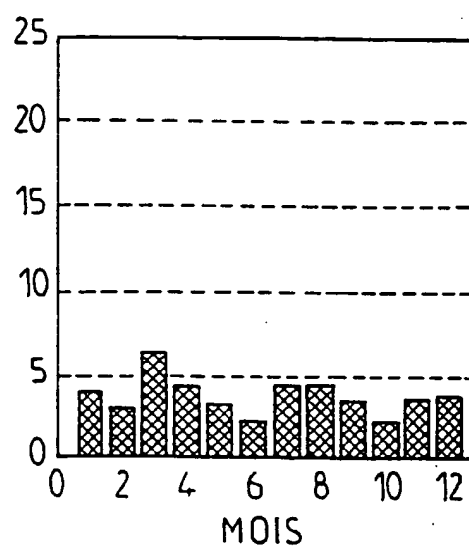


FIG. 1

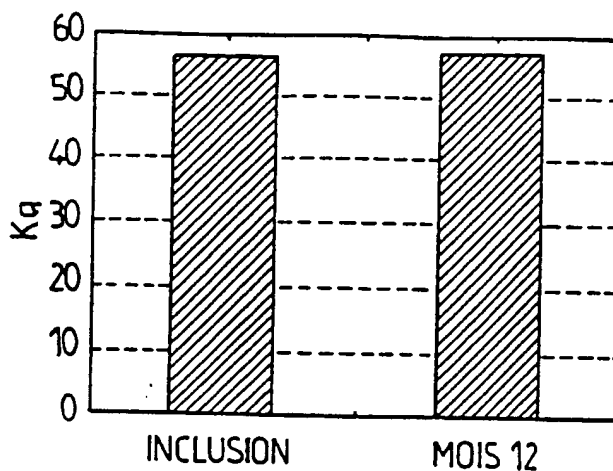
FEUILLE DE REMPLACEMENT



2/5

POIDS CORPOREL SOUS TRAITEMENT  
AVEC L'IMPLANT D'ACETATE DE  
NOMEGESTROL

Fig.  
2. A



PRESSION ARTERIELLE SOUS TRAITEMENT  
AVEC L'IMPLANT D'ACETATE DE  
NOMEGESTROL

Fig.  
2. B

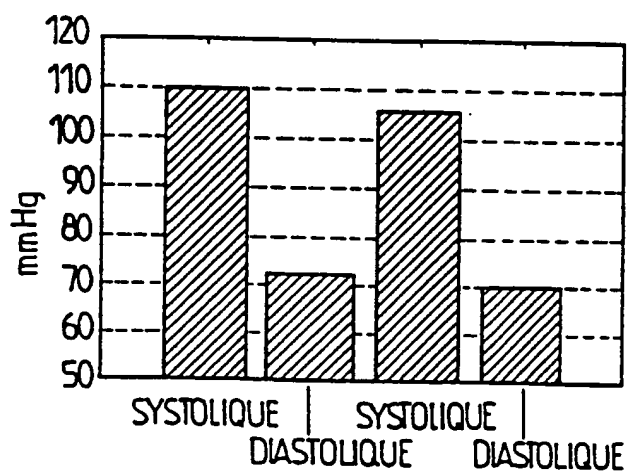


FIG.2

3/5

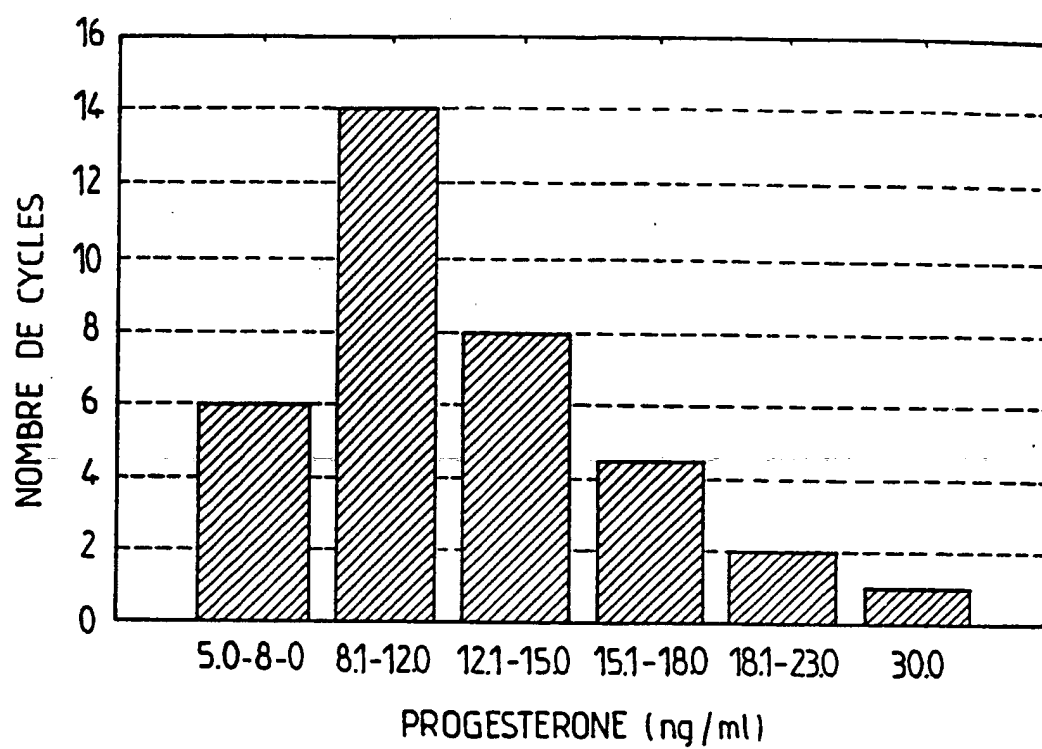
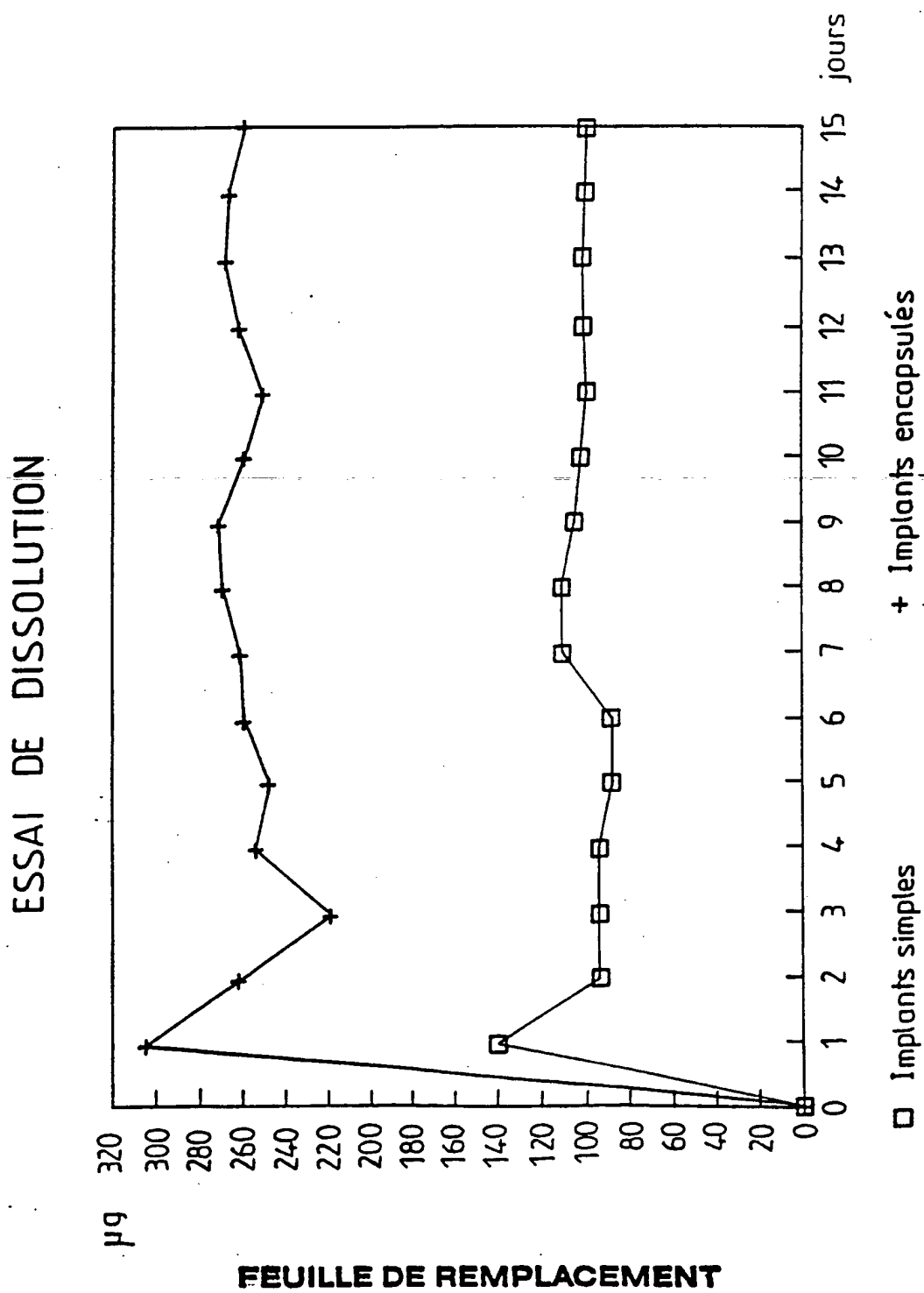


FIG. 3

4/5

FIG. 4



5/5

## ESSAI DE DISSOLUTION

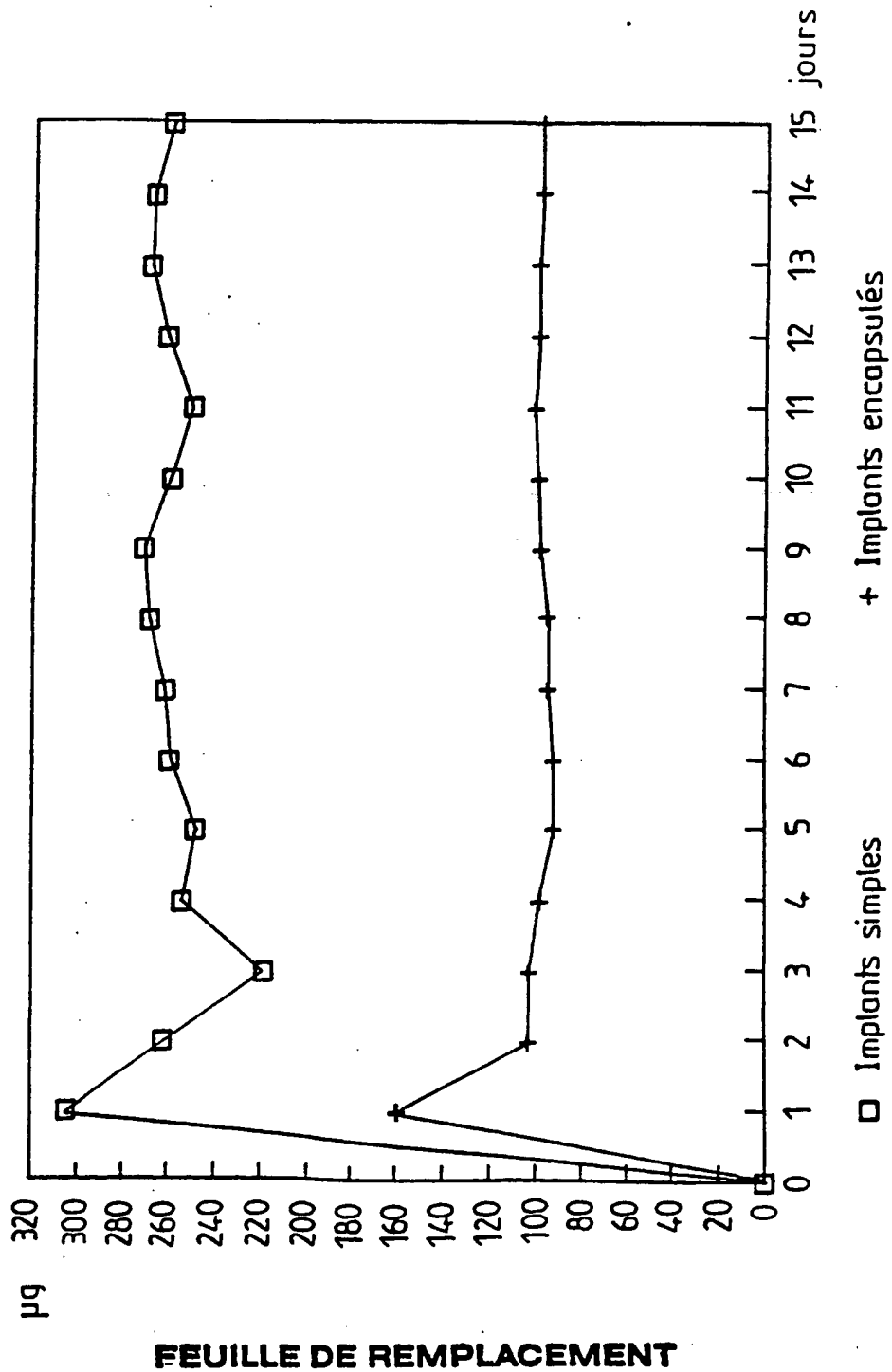


FIG. 5

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 93/00900

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 5 A61K31/57

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 5 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	CONTRACEPTION vol. 47, no. 1, January 1993 pages 97 - 105 COUTINHO, E.M. 'ONE YEAR CONTRACEPTION WITH A SINGLE SUBDERMAL IMPLANT CONTAINING NOMEGESTEROL ACETATE (UNIPLANT)' see the whole document ---	1-5, 7-13, 17-20
Y	WO, A, 92 01706 (LABORATOIRE THERMAMEX SA) 6 February 1992  see the whole document in particular page 6, lines 23 - 26 --- -/--	1-4, 8-10, 12-19

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 November 1993

Date of mailing of the international search report

15.12.93

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Mair, J

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. Application No

PCT/FR 93/00900

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES vol. 65, no. 4 , April 1976 pages 488 - 492 CHIEN, Y.W. ET AL 'CONTROLLED DRUG RELEASE FROM POLYMERIC DELIVERY DEVICES IV: IN VITRO-IN VIVO CORRELATION OF SUBCUTANEOUS RELEASE OF NORGESTOMET FROM HYDROPHILIC IMPLANTS' cited in the application see the whole document ----	1-7, 9-13, 19, 20
Y	FR,A,2 271 833 (GASTAUD, JEAN-MARIE) 19 December 1975 see the whole document ----	1-20
Y	JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCE vol. 68, no. 12 , 1979 pages 1534 - 1538 PITT, C.G. ET AL 'SUSTAINED DRUG DELIVERY SYSTEMS II: FACTORS AFFECTING RELEASE RATES FROM POLY(E-CAPROLACTONE) AND RELATED BIODEGRADABLE POLYESTERS' cited in the application see the whole document ----	1-7, 9-13, 19, 20
Y	CONTRACEPTION vol. 18, no. 4 , October 1978 pages 367 - 394 NASH, H.A. ET AL 'STERIOD RELEASE FROM SILASTIC CAPSULES AND RODS' cited in the application see the whole document in particular page 388, line 41 - page 390, line 24 -----	1-20

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 93/00900

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A-9201706	06-02-92	FR-A- 2664895 EP-A- 0491924	24-01-92 01-07-92
FR-A-2271833	19-12-75	GB-A- 1515284 DE-A- 2522533 JP-C- 1101201 JP-A- 50160258 JP-B- 56044080 US-A- 4544555	21-06-78 04-12-75 25-06-82 25-12-75 16-10-81 01-10-85

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem. Internationale No  
PCT/FR 93/00900

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE  
CIB 5 A61K31/57

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 5 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
P, X	CONTRACEPTION vol. 47, no. 1, Janvier 1993 pages 97 - 105 COUTINHO, E.M. 'ONE YEAR CONTRACEPTION WITH A SINGLE SUBDERMAL IMPLANT CONTAINING NOMEGESTEROL ACETATE (UNIPLANT)' voir le document en entier ---	1-5, 7-13, 17-20
Y	WO, A, 92 01706 (LABORATOIRE THERMAMEX SA) 6 Février 1992  voir le document en entier surtout page 6, lignes 23 à 26 ---	1-4, 8-10, 12-19

-/--

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

\*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

\*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

\*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

\*Z\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

24 Novembre 1993

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

15.12.93

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Mair, J



# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem. Internationale No  
PCT/FR 93/00900

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES vol. 65, no. 4 , Avril 1976 pages 488 - 492 CHIEN, Y.W. ET AL 'CONTROLLED DRUG RELEASE FROM POLYMERIC DELIVERY DEVICES IV: IN VITRO-IN VIVO CORRELATION OF SUBCUTANEOUS RELEASE OF NORGESTOMET FROM HYDROPHILIC IMPLANTS' cité dans la demande voir le document en entier ---	1-7, 9-13, 19, 20
Y	FR,A,2 271 833 (GASTAUD, JEAN-MARIE) 19 Décembre 1975 voir le document en entier ---	1-20
Y	JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCE vol. 68, no. 12 , 1979 pages 1534 - 1538 PITT, C.G. ET AL 'SUSTAINED DRUG DELIVERY SYSTEMS II: FACTORS AFFECTING RELEASE RATES FROM POLY(E-CAPROLACTONE) AND RELATED BIODEGRADABLE POLYESTERS' cité dans la demande voir le document en entier ---	1-7, 9-13, 19, 20
Y	CONTRACEPTION vol. 18, no. 4 , Octobre 1978 pages 367 - 394 NASH, H.A. ET AL 'STERIOD RELEASE FROM SILASTIC CAPSULES AND RODS' cité dans la demande voir le document en entier * surtout p.388, ligne 41à p.390, ligne 24 * -----	1-20

**RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE**

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Dem. Internationale No

PCT/FR 93/00900

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO-A-9201706	06-02-92	FR-A- 2664895	24-01-92
		EP-A- 0491924	01-07-92
-----			
FR-A-2271833	19-12-75	GB-A- 1515284	21-06-78
		DE-A- 2522533	04-12-75
		JP-C- 1101201	25-06-82
		JP-A- 50160258	25-12-75
		JP-B- 56044080	16-10-81
		US-A- 4544555	01-10-85
-----			